VISIT…

LANZAROTE Caliente.COM

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Herrn Dr. *H. Gysel* durchgeführt. Die Papierchromatogramme verdanken wir den Herren Dr. *R. Neher* und *E. von Arx*.

SUMMARY.

A method is described which enables the production in only one chemical step of 1,4-bisdehydro-3-oxo-steroids *inter alia* from 3-oxo-steroids saturated in ring A or from the $\alpha\beta$-mono-unsaturated 3-ketones. The dehydrogenating agent is selenium dioxide and the solvent a tertiary alcohol preferably containing some acid.

Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel, Pharmazeutische Abteilung.

---

89. Über das Ibolutein

von **M. Goutarel, M.-M. Janot, F. Mathys** und **V. Prelog.**

(8. III. 56.)

Aus den Gesamtalkaloiden, die durch Extraktion der Wurzeln von *Tabernanthe Iboga Baillon* erhalten werden, lässt sich durch Chromatographie an Aluminiumoxyd neben den drei bisher eingehender beschriebenen Alkaloiden – Ibogain, Tabernanthin und Ibogamin – ein neues kristallines, intensiv fluoreszierendes, gelbes Alkaloid, das Ibolutein, isolieren[1]). Schon frühere Bearbeiter[2]) der Iboga-Alkaloide fanden, dass diese beim Erwärmen mit Lösungsmitteln fluoreszierende gelbe Reaktionsprodukte liefern. *R. Goutarel*[3]) konnte dann durch Kochen von Ibogain in Chloroform-Lösung in Anwesenheit von Luft und Licht und Chromatographie des erhaltenen Reaktionsproduktes an Aluminiumoxyd das kristalline Ibolutein erhalten. Dieses letztere kann also offenbar aus Ibogain durch Autoxydation entstehen.

Die Analyse von Ibolutein führte zur Formel $C_{20}H_{26}O_2N_2$; es unterscheidet sich somit vom Ibogain, $C_{20}H_{26}ON_2$, durch Mehrgehalt von einem Sauerstoffatom. Ebenso wie das Ibogain enthält auch das Ibolutein 1 Methoxy-Gruppe, 1 C-Methyl nach *Kuhn-Roth* und 1 aktiven Wasserstoff nach *Zerewitinoff*. Besonders aufschlussreich für die Konstitutionsaufklärung sind das UV.- und das IR.-Absorptionsspektrum. Das UV.-Absorptionsspektrum (Fig. 1, Kurve 3) ist typisch für Verbindungen mit einem Pseudo-indoxyl-Chromophor und auch

1) *R. Goutarel & M.-M. Janot*, Ann. pharmaceut. franç. **11**, 272 (1953).

2) *A. Haller & E. Heckel*, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. **133**, 850 (1901); *A. Landrin*, Thèse Doct. Méd., Paris 1905; *J. Delourme-Houdé*, Thèse Doct. Pharm., Paris 1941.

3) Thèse Doct. Sc., Paris 1954.

das IR.-Absorptionsspektrum (Fig. 2, Kurve 4) zeigt besonders im 6 μ-Gebiet eine Reihe von Banden, welche sowohl bei synthetischen[4]) als auch bei natürlichen Verbindungen, wie Isochinamin[5]) oder Fluorocurin[6]), mit einer Pseudo-indoxyl-Teilstruktur beobachtet worden sind.

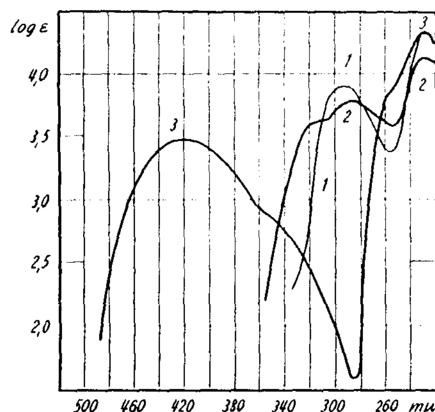


Fig. 1.
UV.-Absorptionsspektren in Feinsprit: 1 Ibogain; 2 Hydroperoxy-indolenin-Derivat II; 3 Iboluteïn IV.

Diese Eigenschaften sowie die Tatsache, dass das Iboluteïn aus Ibogain, welches ein in Stellung 2 und 3 substituiertes Indol-Derivat darstellt[7]), durch Autoxydation gebildet wird, liessen vermuten, dass es aus dem letzteren durch eine Reaktionsfolge entstehen könnte, deren Mechanismus von *B. Witkop & J. B. Patrick*[4]) beim Tetrahydrocarbazol und verwandten Verbindungen eingehend untersucht und abgeklärt wurde.

Tetrahydro-carbazol gibt in Gegenwart von Platin-Katalysator mit Sauerstoff geschüttelt das 11-Hydroperoxy-tetrahydro-carbazolenin, das katalytisch zum 11-Hydroxy-tetrahydro-carbazolenin reduziert werden kann. Das letztere lagert sich sehr leicht sowohl durch Basen als auch durch Säuren in das entsprechende 2,2-Spirocyclopentano-pseudo-indoxyl um.

Durch Anwendung einer analogen Reaktionsfolge beim Ibogain (I) wurde tatsächlich zuerst bei katalytischer Oxydation ein kristallines Hydroperoxy-indolenin-Derivat $C_{20}H_{26}O_3N_2$ erhalten, dessen UV.- und IR.-Absorptionsspektrum (Fig. 1, Kurve 2, und Fig. 2, Kurve 2) dafür sprechen, dass es die Konstitution II besitzt. Durch katalytische

[4]) *B. Witkop & J. B. Patrick*, J. Amer. chem. Soc. **73**, 2188 (1951).
[5]) *C. C. J. Culvenor, L. J. Goldsworthy, K. S. Kirby & Sir Robert Robinson*, J. chem. Soc. **1950**, 1485.
[6]) *H. Bickel, E. Giesbrecht, J. Kebrle, H. Schmid & P. Karrer*, Helv. **37**, 553 (1954); *H. Bickel, H. Schmid & P. Karrer*, Helv. **38**, 649 (1955).
[7]) Vgl. *R. Goutarel, M.-M. Janot, F. Mathys & V. Prelog*, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. **237**, 1718 (1953).

C.D. LIBRARY

Hydrierung entsteht daraus ein Reaktionsprodukt, aus dem sich nur mit grossen Verlusten ein empfindliches kristallines Hydroxy-indolenin-Derivat $C_{20}H_{26}O_2N_2$ abtrennen lässt, dessen IR.-Absorptionsspektrum im Einklang mit der angenommenen Konstitution III steht (Fig. 2, Kurve 3). Das kristalline Hydroxy-indolenin-Derivat III gab

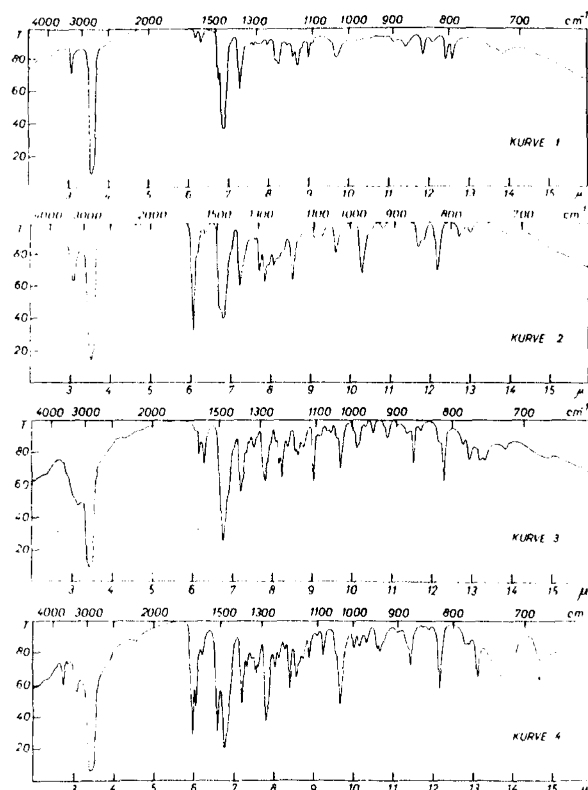
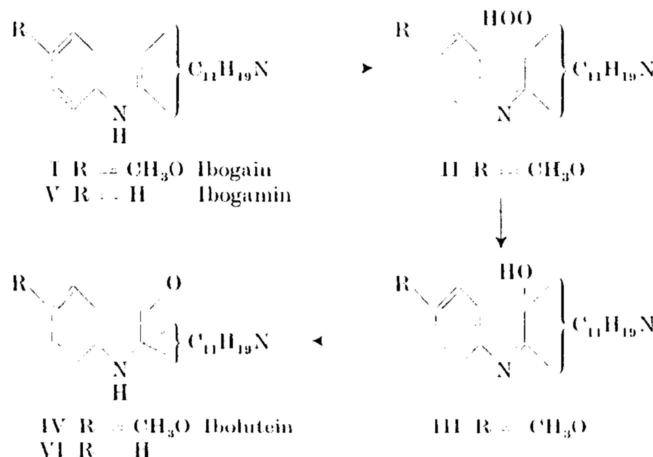


Fig. 2.
IR.-Absorptionsspektren in Nujol: 1 Ibogain; 2 Hydroperoxy-indolenin-Derivat II: 3 Hydroxy-indolenin-Derivat III; 4 Ibolutein (IV).

beim Erwärmen mit Natronlauge das isomere Ibolutein. Ohne Isolierung der kristallinen Zwischenprodukte II und III kann man auf dem beschriebenen Wege aus Ibogain fast 60% an reinem Ibolutein erhalten, das in jeder Hinsicht mit dem aus *Tabernanthe Iboga* isolierten Alkaloid identisch ist. Die Frage, ob das Ibolutein schon in der Pflanze vorliegt oder erst durch Autoxydation des darin enthaltenen Ibogains entsteht, lässt sich ohne besondere eingehende Untersuchungen nicht eindeutig beantworten. Ein ähnlicher Fall liegt bei dem Alkaloid-Paar Mavacurin, Fluorocurin aus Calebassen-Curare vor[6]).

Die Pseudo-indoxyl-Derivate geben bei der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid die entsprechenden 2,3-disubstituierten

Indol-Derivate[4])[6]). Im Einklang damit liess sich aus dem Reaktionsprodukt des Iboluteins mit Lithiumaluminiumhydrid eine kristalline Verbindung $C_{20}H_{26}ON_2$ isolieren, deren UV.- und IR.-Absorptionsspektren mit denjenigen des Ibogains identisch waren.



Durch katalytische Oxydation des Ibogamins (V), $C_{19}H_{24}N_2$, mit Luftsauerstoff in Gegenwart von Platin-Katalysator und anschliessende Hydrierung und Umlagerung des Hydrierungsproduktes mit Natronlauge liess sich eine stark fluoreszierende, gelbgrüne Verbindung $C_{19}H_{24}ON_2$ erhalten. Ihrem UV.- und IR.-Absorptionsspektrum (vgl. Fig. 3 und 4) zufolge handelt es sich um das dem Ibolutein analoge Pseudo-indoxyl-Derivat VI.

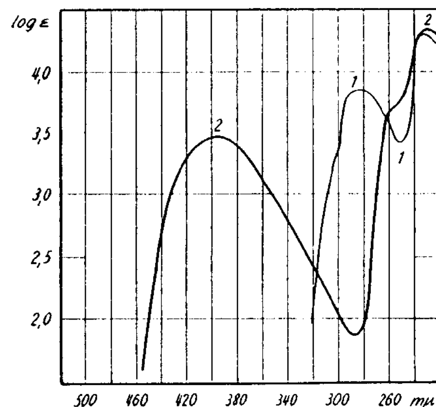


Fig. 3.
UV.-Absorptionsspektren in Feinsprit: 1 Ibogamin; 2 Pseudo-indoxyl-Derivat VI aus Ibogamin.

U.C.D. LIBRARY

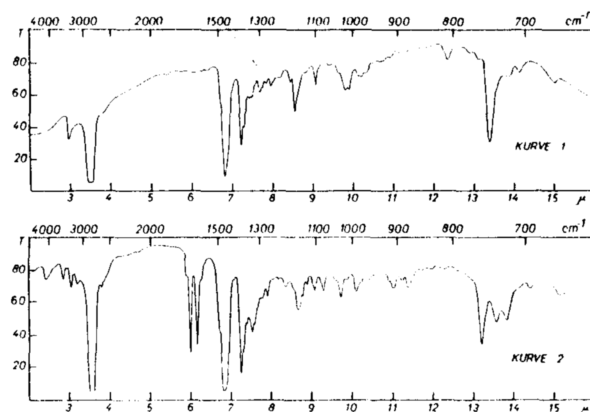


Fig. 4.
IR.-Absorptionsspektren in Nujol: 1 Ibogamin;
2 Pseudo-indoxyl-Derivat VI aus Ibogamin.

Experimenteller Teil[8]).

Hydroperoxy-indolenin-Derivat II aus Ibogain. 250 mg Platinoxyd wurden in 5 cm³ Äthylacetat (säurefrei, alkoholfrei und trocken) vorhydriert. Zu dem vorhydrierten Katalysator gab man 1 g Ibogain in 10 cm³ Äthylacetat und schüttelte mit Sauerstoff. In 7 Std. wurden 81 cm³ aufgenommen. Man filtrierte vom Katalysator ab und entfernte das Lösungsmittel bei Zimmertemperatur im Vakuum. Der zurückgebliebene zähe Schaum, der nicht kristallisierte, wurde in Benzol gelöst und an 33 g Aluminiumoxyd (Aktivität II—III) chromatographiert. Aus den Äther-Eluaten (479 mg) konnten aus Benzol-Äthylacetat 147 mg schwach grünliche Kristalle vom Smp. 218,5—220⁰ erhalten werden.

$C_{20}H_{26}O_3N_2$ Ber. C 70,15 H 7,65 N 8,18 OCH_3 9,06%
Gef. „ 70,38 „ 7,08 „ 8,53 „ 9,40%

UV.-Absorptionsspektrum vgl. Fig. 1, Kurve 2; IR.-Absorptionsspektrum vgl. Fig. 2, Kurve 2.

Hydroxy-indolenin-Derivat III aus Ibogain. 1 g Ibogain wurde wie oben beschrieben katalytisch mit Sauerstoff oxydiert und das rohe, nichtkristalline Oxydationsprodukt in 10 cm³ Alkohol mit 350 mg vorhydriertem Platinoxyd hydriert. In 50 Min. wurden 88 cm³ Wasserstoff aufgenommen. Man filtrierte vom Katalysator ab und entfernte den Alkohol im Vakuum. Das Hydrierungsprodukt kristallisierte man aus Benzol-Äthylacetat, wobei sich nach mehrtägigem Stehen 330 mg Kristalle vom Smp. 121—124⁰ abschieden. Diese konnten nur schwer und unter grossen Verlusten aus Benzol-Äthylacetat umkristallisiert werden. Nach längerem Stehen wurden 48 mg schwach gelbliche Kristalle vom Smp. 124—128⁰ erhalten.

$C_{20}H_{26}O_2N_2$ Ber. C 73,59 H 8,03% Gef. C 73,64 H 8,45%

IR.-Absorptionsspektrum vgl. Fig. 2, Kurve 3.

Ibolutein (IV). 5 mg des kristallinen Hydroxy-indolenin-Derivats vom Smp. 124—128⁰ löste man in Methanol und kochte mit 2-n. Natronlauge. Das Methanol wurde abgedampft und der Rückstand mit Chloroform ausgezogen. Man erhielt eine gelbe Verbindung, die in Lösung eine grüne Fluoreszenz zeigte. Der nach dem Sublimieren bei 140⁰/0,01 mm erhaltene gelbe Lack gab aus Methanol typische gelbe Kristalle des Ibolu-

[8]) Alle Smp. sind korrigiert. Die UV.-Absorptionsspektren wurden mit einem *Beckman*-Spektrophotometer DU in Feinsprit gemessen. Die IR.-Absorptionsspektren wurden mit einem *Baird*-double-beam-Spektrographen in Nujol aufgenommen.

teins. Darauf wurden die eingedampften Mutterlaugen des kristallinen Hydroxy-indolenin-Derivats vom Smp. 124—128° auf gleiche Weise umgelagert, wobei 281 mg des rohen Iboluteins erhalten werden konnten. Diese gaben nach dem Sublimieren und Umkristallisieren aus Methanol 147 mg gelbe Kristalle, die nach nochmaligem Umkristallisieren bei 142° schmolzen und mit authentischem Ibolutein keine Smp.-Erniedrigung zeigten. Die UV.- und IR.-Absorptionsspektren (vgl. Fig. 1, Kurve 3 und Fig. 2, Kurve 4) erwiesen sich ebenfalls als identisch. Das Umlagerungsprodukt kristallisierte mit einem Mol Wasser, welches durch nochmaliges Sublimieren entfernt werden konnte. $[\alpha]_D^{19} = -114°$ (c = 0,684 Chloroform).

$C_{20}H_{26}O_2N_2, H_2O$ Ber. C 69,74 H 8,19% Gef. C 69,78 H 8,30%

$C_{20}H_{26}O_2N_2$	Ber. C 73,59	H 8,03	N 8,58%
	Gef. ,, 73,64	,, 7,80	,, 8,65%

700 mg Platinoxyd wurden in 10 cm³ Äthylacetat vorhydriert, dann wurden 2 g Ibogain in 20 cm³ Äthylacetat zugegeben, die in 3½ Std. 163 cm³ Sauerstoff aufnahmen. Bei der anschliessenden Hydrierung wurden in 1¼ Std. 159 cm³ Wasserstoff aufgenommen. Das Rohprodukt löste man in 30 cm³ Methanol und kochte mit 30 cm³ 2-n. Natronlauge 1 Std. am Rückfluss. Man dampfte das Methanol ab und extrahierte das entstandene Ibolutein mit Chloroform. Durch Umlösen aus Methanol wurden 1,212 g (57,5% d. Th.) Ibolutein vom Smp. 142° erhalten.

Reduktion von Ibolutein mit Lithiumaluminiumhydrid. Die Lösung von 550 mg Ibolutein in abs. Äther tropfte man zu 150 mg Lithiumaluminiumhydrid, wobei der Äther zu sieden begann. Nachdem alles zugetropft war, erwärmte man noch ½ Std. am Rückfluss. Dann wurde mit Eis zersetzt, der Äther abgedampft und die wässerige Phase mit Chloroform extrahiert. Die Chloroform-Lösung wurde mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt gab durch Umlösen aus Methanol 166 mg farblose Kristalle vom Smp. 126–137°; nach weiteren zwei Kristallisationen Smp. 148–149°. Die IR.- und UV.-Absorptionsspektren waren mit denen von authentischem Ibogain identisch (vgl. Fig. 2, Kurve 1).

$C_{20}H_{26}ON_2$	Ber. C 77,38	H 8,44	N 9,03%
	Gef. ,, 77,29	,, 8,38	,, 9,14%

Pseudo-indoxyl-Derivat VI aus Ibogamin. 200 mg Platinoxyd wurden in 4 cm³ Äthylacetat vorhydriert. Dann gab man 411 mg Ibogamin in 8 cm³ Äthylacetat zu und rührte 5 Std. unter Sauerstoff, wobei 39 cm³ aufgenommen wurden. Anschliessend ersetzte man den Sauerstoff durch Wasserstoff und hydrierte das entstandene Hydroperoxyd. In 15 Min. wurden 44 cm³ aufgenommen. Es wurde vom Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Den Rückstand löste man in 10 cm³ Methanol und kochte mit 10 cm³ 2-n. Natronlauge 1 Std. am Rückfluss, wobei sich die Lösung gelb färbte. Das Methanol wurde abgedampft und die wässerige Phase mit Chloroform ausgeschüttelt. Die gelbe Chloroform-Lösung, die eine grüne Fluoreszenz zeigte, wurde getrocknet und eingedampft. Aus Methanol umkristallisiert erhielt man 222 mg einer gelbgrünen Substanz, die unscharf schmolz. Sie zeigte im UV.-Absorptionsspektrum neben drei charakteristischen Banden bei 230 mμ (log ε = 4,44), 256 mμ (log ε = 3,77) und 400 mμ (log ε = 3,39) eine schwache Bande bei 284 mμ (log ε = 3,43), welche nicht umgesetztem Ibogamin zugeschrieben werden konnte.

97 mg der Substanz wurden hierauf in Petroläther-Lösung an 3 g Aluminiumoxyd (Aktivität II—III) chromatographiert. In den Petroläther-Eluaten konnte das nicht umgesetzte Ibogamin gefunden werden. Die späteren Eluate, die im UV.-Absorptionsspektrum keine Bande bei 284 mμ zeigten, ergaben aus Methanol umkristallisiert 60 mg gelbgrüne Nadeln vom Smp. 116,5–119°.

$C_{19}H_{24}ON_2$	Ber. C 76,99	H 8,16	N 9,45%
	Gef. ,, 76,82	,, 8,21	,, 9,35%

UV.-Absorptionsspektrum Fig. 3, Kurve 2; IR.-Absorptionsspektrum Fig. 4, Kurve 2.

Die Analysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der ETH. (Leitung *W. Manser*) ausgeführt.

U.C.D. LIBRARY

RÉSUMÉ.

L'ibolutéine $C_{20}H_{26}O_2N_2$, alcaloïde jaune et fluorescent de *Tabernanthe Iboga Baillon*, est obtenue à partir de l'ibogaïne (I) par l'intermédiaire de l'hydroperoxy-indolénine II et de l'hydroxy-indolénine III. Ceci permet de confirmer la structure partielle de pseudo-indoxyle IV attribuée à l'ibolutéine sur la base de ses propriétés physiques.

De la même façon, on peut obtenir un pseudo-indoxyle analogue, $C_{19}H_{24}ON_2$, à partir de l'ibogamine.

Laboratoire de Pharmacie Galénique
de la Faculté de Pharmacie de Paris
und Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

90. Reaktionen mit Mikroorganismen.

I. Mitteilung[1]).

Die stereospezifische Reduktion von (±)-Δ^4-9-Methyl-octalindion-(3,8)

von V. Prelog und W. Acklin.

(8. III. 56.)

Die praktische Bedeutung der mikrobiologischen Reaktionen für die Gewinnung gewisser Steroid-Hormone führte zu zahlreichen Untersuchungen dieser Reaktionen in der Steroid-Reihe. Wie man aus einer vor kurzem erschienenen zusammenfassenden Darstellung von *A. Wettstein*[2]) ersehen kann, wurden sowohl der angewandte Mikroorganismus als auch das Steroid-Substrat eingehend variiert. Das bekannte Tatsachenmaterial zeigt sehr eindrucksvoll die Einzigartigkeit dieser Reaktionen in bezug auf die Struktur- und Stereospezifität des Ausgangsstoffes und der Reaktionsprodukte. Besonders eigenartig bei den mikrobiologischen Reaktionen der Steroide ist die Reaktionsfähigkeit gewisser Teile der Molekel, die vom Standpunkt der Chemie *in vitro* nicht besonders ausgezeichnet sind.

Um die Struktur- und Stereospezifizität der mikrobiologischen Reaktionen besser kennenzulernen, haben wir uns entschlossen, einfachere organische Verbindungen, die bisher nur sehr wenig untersucht wurden, mit solchen Mikroorganismen umzusetzen, von welchen

[1]) Die vorliegende Mitteilung stellt den ersten Bericht über die Ergebnisse eines umfangreicheren Forschungsprojektes dar. Wir möchten auch an diese Stelle Herrn Dr. *K. Miescher*, Basel, für seine Anregung zu diesem Forschungsprojekt herzlichst danken.

[2]) Experientia 11, 465 (1955).